

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

# Tuberculose e toxicodependência

## Tuberculosis and drug abuse

J. GIL DUARTE\*, HELENA MARQUES\*\*, PEDRO COSTA\*\*, CARLOS ALVES\*\*,  
M. HELENA FORTE\*\*\*, M. J. MARQUES GOMES\*\*\*\*

Hospital de Pulido Valente. Serviço de Pneumologia 4.

### RESUMO

Com o objectivo de avaliarmos o perfil clínico, assim como o grau de adesão à terapêutica e padrão de resistências aos antituberculares em doentes toxicodependentes com tuberculose, efectuámos a revisão de 29 processos clínicos de doentes internados com estas patologias no Serviço de Pneumologia 4 do Hospital de Pulido Valente, no período compreendido entre Janeiro de 1994 e Junho de 1996.

Vinte e dois doentes (75.9%) eram do sexo masculino, apresentando idade média de  $28.6 \pm 6.4$  anos e 7 (24.1%) do sexo feminino, com idade média de  $28.1 \pm 3.3$  anos. Eram de raça branca 88.5% dos doentes e 11.5% de raça negra. A grande maioria (96.6%) referiam hábitos tabágicos, com carga tabágica média de  $20.3 \pm 16.0$  U.M.A. e 83.3%

### ABSTRACT

In order to evaluate the clinic profile, therapy compliance and resistance patterns of antituberculous drugs in drug addicts with tuberculosis, 29 clinical records of patients admitted in the Hospital de Pulido Valente - Serviço de Pneumologia 4, from January 1994 through June 1996 with these diagnosis were reviewed retrospectively.

Twenty two (75.9%) were male with mean age of  $28.6 \pm 6.4$  years and 7 (24.1%) were female, with mean age  $28.1 \pm 3.3$  years. Eighty-eight percent were caucasian and 11.5% black. Ninety-six patients were smokers and 83.3% referred alcoholic abuse. Heroin was the most consumed drug (86.2%) and intravenous route was used in 72.4% of patients. HIV seropositivity was found in 69% of them and in this

\* Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia

\*\* Assistente Hospitalar de Pneumologia

\*\*\* Assistente Social do Hospital de Pulido Valente

\*\*\*\* Professora Associada da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa. Directora do Serviço de Pneumologia 4 do Hospital de Pulido Valente.

Recebido para publicação: 98. 06. 02

Aceite para publicação: 98. 06. 08



referiam hábitos alcoólicos. A heroína foi a droga preferencialmente consumida (86.2%), embora muitos doentes consumissem simultaneamente vários tipos de drogas, sendo a via endovenosa privilegiada por 72.4% dos doentes. A serologia para VIH foi positiva em 69.0% dos casos e neste grupo 52.6% apresentavam Prova de Mantoux negativa, 71.4% níveis de CD4 inferior a 500 e 76.9% CD4/CD8 < 0.5. A tuberculose pulmonar esteve presente em todos os casos e 20.7% apresentavam formas de tuberculose extra-pulmonar. Em 42.3% dos doentes as lesões radiográficas manifestaram-se por formas muito extensas. Ocorreram 13.8% de reacções adversas que motivaram a modificação do esquema terapêutico. Encontrámos 42.9% de resistências primárias a pelo menos um antibacilar e 57.1% de resistências secundárias, sendo a taxa de multirresistências respectivamente de 7.1% e 14.3%. Após a alta verificou-se uma baixa adesão à terapêutica. Seis doentes nunca compareceram no C.D.P. do local de residência. Dos restantes 20,11 (55%) abandonaram a terapêutica e dos 9 que permaneceram ligados ao C.D.P., 4 efectuaram terapêutica irregularmente.

A análise estatística dos dados revelou quer através da análise bivariada, quer através da análise multivariada, que o único factor predictivo para a não adesão ao tratamento, foi a utilização endovenosa de drogas (odds ratio: 17.99; I. C. 95%:1.19-271.41;  $p=0.036$ ).

**CONCLUSÕES:** Constatámos uma forte associação com a infecção por VIH neste grupo de doentes. A má adesão à terapêutica com consequente desenvolvimento de resistências e elevada contagiosidade, impõem medidas de vigilância e abordagem terapêutica particulares neste grupo de doentes.

REV PORT PNEUMOL 1998; IV (3): 271-280

**Palavras-chave:** Tuberculose; Toxicodpendência; Multirresistência; Não-adesão terapêutica.

group 52.4% had negative tuberculin skin test, 71.4% CD4<500 and 76.9% CD4/CD8<0.5. Pulmonary tuberculosis was present in all the cases and extra-pulmonary tuberculosis in 20.7%. Primary antituberculous drug resistance to at least one drug was found in 42.9% of patients and acquired resistance 57.1% with multidrug resistance respectively 7.1% and 14.3%. After discharge, compliance with therapy was low. Six patients never attended the C.D.P.. Eleven (55%) abandoned and only five of the 9 remaining in treatment at C.D.P., were compliant with therapy.

Intravenous use of drugs was the only factor associated with noncompliance (odds ratio: 17.99; C. I 95%: 1.19-271.41;  $p=0.036$ ) in a logistic regression analysis and in bivariate analysis.

**CONCLUSIONS:** We found an high association with HIV infection in this group of patients. Non-compliance with therapy with consequent development of multidrug resistance and high contagiousity imposes particular measures of supervision and therapy in this group of patients.

REV PORT PNEUMOL 1998; IV (3): 271-280

**Key-words:** Tuberculosis; Drug addiction; Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB); Noncompliance with therapy.

## INTRODUÇÃO

O aparecimento da SIDA veio modificar a história natural da tuberculose, levando em muitas zonas do mundo a um aumento significativo do número de casos da doença. Os doentes infectados com o Virus

da Imunodeficiência Humana (VIH) e com infecção tuberculosa latente apresentam um risco de 7-10% por ano de desenvolverem doença activa, sendo ainda mais acentuado este evento em pessoas infectadas pelo VIH e que se re-infectam pelo *M. tuberculosis* (2).

No nosso país, a incidência de tuberculose tem



revelado valores alarmantemente elevados com uma taxa de incidência de 56.8/100.000 no ano de 1995, superior em mais de 3 vezes a taxa média dos países da C.E. (22).

Por outro lado, os casos de SIDA têm vindo progressivamente a aumentar, aparecendo o nosso país em 4º lugar nas estatísticas Europeias de 1996, com uma taxa de 87.5/1.000.000 (5).

Embora a nível nacional os casos de co-infecção VIH/tuberculose não atinjam ainda valores excessivamente elevados (6.7% do total de casos de tuberculose), têm-se verificado em algumas zonas do país aumentos crescentes que estão a atingir valores altamente preocupantes. Na cidade de Lisboa, em 1995, 15% dos casos de tuberculose encontravam-se co-infectados com o VIH exprimindo uma taxa de 19.3/100.000 nos indivíduos do sexo masculino (9).

Por outro lado, a toxicodpendência tem vindo a contribuir de uma forma crescente para o aumento do número de casos de SIDA verificados no nosso país. Em 1995 representavam 52.4% da totalidade de casos de SIDA e em 1996, 55.0% (4). Podemos deste modo inferir da repercussão que este grupo de risco representa também, na doença tuberculosa.

Intimamente relacionado com este grupo de risco, tem surgido nos últimos anos um fenómeno não menos alarmante, a emergência cada vez em maior número de formas de tuberculose multirresistente. A literatura tem relatado vários surtos epidémicos de transmissão nosocomial de tuberculose multirresistente atingindo em especial doentes infectados pelo VIH mas também pessoal de saúde, colocando imensas dificuldades terapêuticas e condicionando elevados índices de mortalidade (15,16,18,20). Por outro lado os elementos estatísticos em vários países têm apontado, de um modo geral, para um aumento significativo nas resistências aos antibacteriais (13,19,23).

Para este grave problema contribui em certa medida a indisciplina e má adesão à terapêutica deste grupo de doentes não sendo também alheia a deficitária organização dos serviços de apoio social e antituberculoso.

No nosso Serviço têm vindo a ser internados cada

vez em maior número doentes com tuberculose e toxicodpendência que nos põem, para além de enormes dificuldades de ordem clínica, inúmeros problemas relacionados com a indisciplina e dificuldade de adesão terapêutica e que têm sido para nós, motivo de grande preocupação. Por outro lado, a informação que nos chega após a alta é escassa, desconhecendo-se a maior parte das vezes se o doente cumpre o tratamento ou se chega mesmo a comparecer no Centro de Diagnóstico Pneumológico (C.D.P.) respectivo. Foi tendo em conta estas permissas que decidimos efectuar este estudo retrospectivo.

## OBJECTIVO

O objectivo deste trabalho foi avaliar o perfil clínico, assim como o grau de adesão à terapêutica e padrão de resistências aos antibacteriais em doentes toxicodpendentes com tuberculose.

## MATERIAL E MÉTODOS

Procedemos à revisão de 29 processos clínicos de doentes internados no Serviço de Pneumologia 4 do Hospital de Pulido Valente, entre Janeiro de 1994 e Junho de 1996, com os diagnósticos de tuberculose e toxicodpendência.

Avaliámos os seguintes parâmetros: sexo; idade; raça; hábitos tabágicos e alcoólicos; padrão de consumo de drogas, via de administração e tempo de consumo; formas clínicas de tuberculose; apresentação radiográfica, serologia para o VIH; caracterização da imunidade; presença de doenças associadas; esquemas terapêuticos utilizados; reacções adversas aos antibacteriais; resultados de antibiogramas e padrão de resistências aos antibacteriais; demora do internamento; evolução e adesão à terapêutica em ambulatório.

Para avaliação deste último parâmetro contactámos os C.D.P. da área de residência dos doentes, procurando investigar o cumprimento e regularidade na terapêutica. Nos doentes em que não foi possível obter



informação nos C.D.P. procurámos obtê-la com a colaboração da Assistente Social do nosso Serviço junto de familiares ou vizinhos.

Na análise estatística dos dados utilizámos o Teste de Fisher para quantificar a associação entre os potenciais factores de risco e a ocorrência de não adesão ao tratamento. Procedemos em seguida a uma análise multivariada para analisar as variáveis predictivas de não-adesão, aplicando o modelo de regressão logística com a entrada das variáveis pelo método de "stepwise". Utilisámos para a análise dos dados o programa estatístico SPSS 7.5 for Windows.

## RESULTADOS

Vinte e dois doentes (75.9%), eram do sexo masculino, com idade média de  $28.6 \pm 6.4$  anos e 7 (24.1%) do sexo feminino, com idade média de  $28.1 \pm 3.3$  anos. Eram de raça caucasiana 88.5 % dos doentes e 11.5 % de raça negra. A grande maioria (96.6%) eram fumadores, com uma carga tabágica média de 20.3 U.M.A. e 83.3% referiram hábitos alcoólicos (Quadro I).

**QUADRO I**  
Características populacionais

▪	<b>Sexo</b>
➤	Masculino: 22 (75.9%)
–	Idade: $28.6 \pm 6.4$ anos
➤	Feminino: 7 (24.1%)
–	Idade: $28.1 \pm 3.3$
▪	<b>Raça</b>
➤	Caucasiana: 23/26 (88.5%)
➤	Negra: 3/26 (11.5%)
▪	<b>Hábitos tabágicos</b>
➤	Fumadores: 28/29 (96.6%)
–	U.M.A.: $20.3 \pm 16.0$
▪	<b>Hábitos alcoólicos</b>
➤	Com hábitos alcoólicos: 20/24 (83.3%)

A heroína foi a droga preferencialmente consumida (86.2% dos doentes), seguida da cocaína (37.9%) e do haxixe (10.3%). No entanto, 34.4% consumiam simultaneamente vários tipos de drogas. A via E. V. era preferida por 72.4% dos doentes e a inalatória por 44.8%. Utilizavam simultaneamente as duas vias de administração 17.2% dos indivíduos (Fig. 1). O tempo médio de consumo foi de  $7.0 \pm 4.4$  anos.

Procurámos avaliar alguns parâmetros de ordem social como o estado civil, a existência ou não de residência fixa e pessoas que residiam na mesma habitação. Constatámos que 61.5% dos doentes eram solteiros, 26.9% casados, 1 (3.8%) divorciado e outro viúvo. Referiam não possuir residência fixa 23.1% e 18.2% viviam sozinhos (Quadro II).

Todos os doentes eram portadores de tuberculose pulmonar e 20.7%, além do atingimento pulmonar apresentavam tuberculose de outros órgãos: 4 (13.8%) tuberculose ganglionar, 2 (6.9%) pleural e 2 (6.9%) renal (Quadro III).

As lesões radiográficas com formas muito extensas estiveram presentes em 42.3% dos doentes, apresentando lesões cavitadas 37.9% dos casos, 13.8% adenopatias identificadas na Tomografia Computorizada, 6.9% derrame pleural, 1 caso apresentando um padrão miliar e outro uma apresentação de pulmão destruído (Fig. 2).

Apresentavam doenças associadas 72.4% dos indivíduos, sendo a SIDA a mais frequentemente observada (69.0%), seguida pela Hepatite B e C (Fig. 3).

Revelaram serologia positiva para o VIH 62.1% dos doentes e 6.9% positividade simultânea para o VIH<sub>1</sub> e VIH<sub>2</sub>.

Quando procedemos à avaliação imunológica constatámos que 52.6% dos doentes com serologia positiva para o VIH apresentavam testes de tuberculina a 2 unidades negativos ( $<5$  mm), enquanto que nos que tinham serologia negativa para o VIH a percentagem de tuberculinas negativas era de 14.3%. A contagem média de linfócitos no sangue periférico foi de  $1179 \pm 0.8$  nos doentes VIH positivos e de  $1967 \pm 0.8$  nos VIH negativos. Nos doentes VIH positivos, 21.4% apresentavam valores de CD4 entre 200 e 500 e 50% revelavam valores de CD4  $< 200$ , apresentando



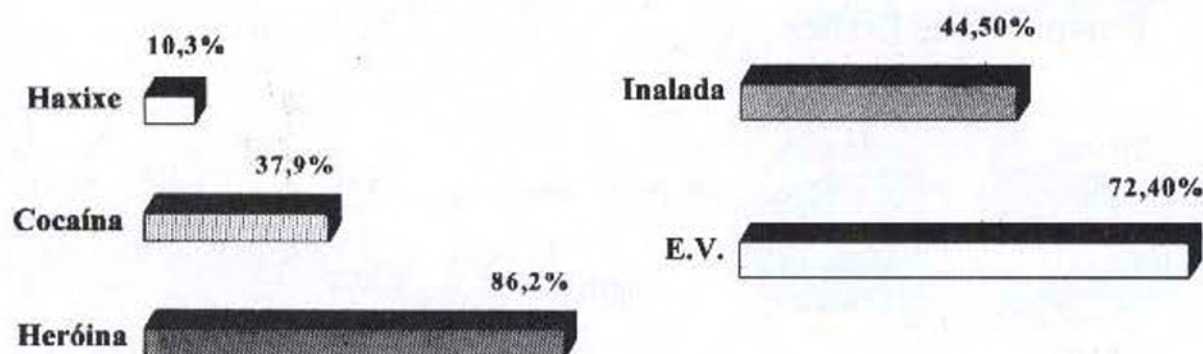


Fig. 1 – Drogas consumidas e vias de administração

QUADRO II  
Caracterização Social

- Estado civil
  - Solteiro: 16/26 (61.5%)
  - Casado: 7/26 (26.9%)
  - Divorciado: 1/26 (3.8%)
  - Viúvo: 1/26 (3.8%)
- Vive com
  - Conjuge/parceiro: 7/22 (31.8%)
  - Pais: 8/22 (36.4%)
  - Outros familiares: 2/22 (9.1%)
  - Só: 5/22 (18.2%)
- Residência
  - Fixa: 20/26 (76.9%)
  - Não fixa: 6/16 (23.1%)

QUADRO III  
Formas clínicas

- Tuberculose pulmonar: 29 (100%)
- Tuberculose pulmonar + extra pulmonar: 6 (20.7%)
  - Ganglionar: 4 (13.8%)
  - Pleural: 2 (6.9%)
  - Renal: 2 (6.9%)

76.9% destes doentes  $CD4/CD8 < 0.5$  (Quadro IV).

O esquema terapêutico mais frequentemente utilizado foi a associação HRZE (80% dos casos), seguido da combinação HRZS (11%) (Fig. 4).

Manifestaram reacções adversas aos antibacilares que motivaram suspensão temporária ou alteração do esquema terapêutico, 13.8% dos doentes. Dois apre-

sentaram reacções urticariformes, 1 alteração das provas de função hepática e outro parestesias dos membros (Fig. 5).

Obtivemos resultados de antibiogramas em 21 doentes, apresentando 46.7% deles resistências a pelo menos 1 antibacilar. Avaliámos os padrões de resistências em doentes com antecedentes de tuberculose, submetidos portanto a terapêutica antibacilar prévia e verificámos que 57.1% destes doentes apresentavam resistências a pelo menos um antibacilar enquanto que no grupo de doentes não submetidos a tratamento prévio a percentagem de resistências era de 42.9%. Considerando a definição de multiresistência a resistência simultânea a pelo menos a Isoniazida e a Rifampicina, encontramos globalmente 9.5% de multiresistências sendo 7.1% de resistências primárias e 14.3% de resistências secundárias. No entanto, 28.6% apresentava resistências a mais de um antibacilar. A Estreptomicina foi o fármaco que apresentou maior percentagem de resistências (47.5% dos casos), seguido da Isoniazida (19.1%) e da Rifampicina (14.3%) (Fig. 6).

A demora média de internamento foi de 27.2 dias, com um mínimo de 2 e um máximo de 65 dias.

Tiveram alta com a indicação de se dirigirem aos C.D.P. 48.3% dos doentes. Foram transferidos para o Hospital José Maria Antunes Júnior 27.6%. Três doentes abandonaram o Serviço. Um foi transferido para outro Hospital e 3 faleceram durante o internamento.



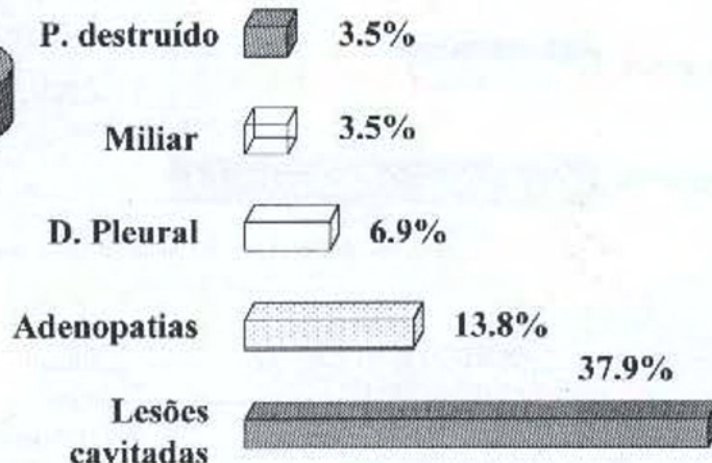
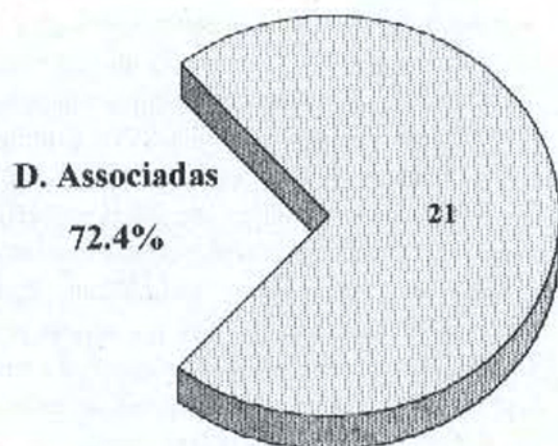
**Extensão das Lesões****Tipo de Lesões**

Fig. 2 – Apresentação radiográfica



- SIDA: 20 (69.0%)
- Hepatite B: 2 (6.9%)
- Hepatite C: 2 (6.9%)
- Hepatite B+C: 3 (10.3%)
- Asma Brônquica: 1 (3.5%)
- P.P.C.: 1 (3.5%)
- Candidíase oral: 3 (10.3%)
- Herpes genital: 1 (3.5%)

Fig. 3 – Doenças associadas

QUADRO IV  
Avaliação imunológica

VIH	Tuberculina Negativa	Linfocitos	CD4 <500 > 200	CD4 <200	CD4/CD8 <0.5
VIH +	52.6%	1179 ± 0.8	21.4%	50%	76.9%
VIH-	14.3%	1967 ± 0.8			

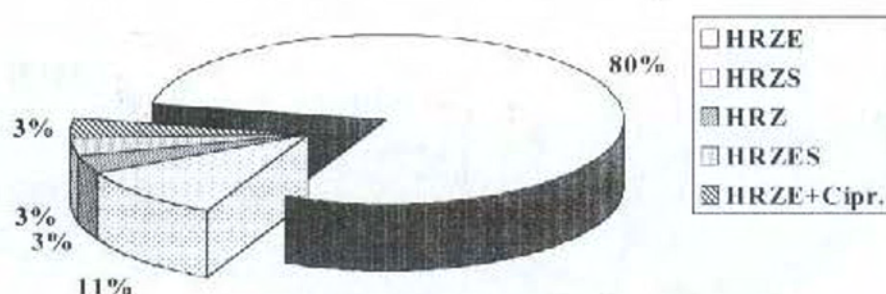
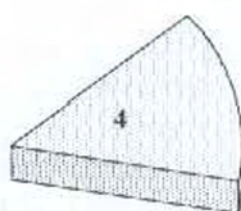


Fig. 4 - Esquemas terapêuticos

**R. Adversas**  
13.6%



- Urticária: 2
- Alterações P.F. Hepática: 1
- Parestesias dos membros: 1

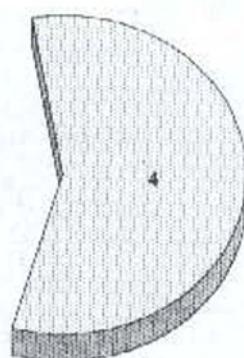
Fig. 5 - Reações adversas

**n= 21**

**Com Terapêutica Prévia**

**n=7**

- S: 1
- HRS: 1
- RSZ: 1
- HSK: 1



**Resistências**  
57.1%

**Sem Terapêutica Prévia**

**n=14**

- S: 3
- HS: 1
- RS: 1
- HRS: 1



**Resistências**  
42.9%%

Fig. 6 - Antibiogramas. Padrões de resistência

Relativamente à informação obtida sobre a adesão à terapêutica em ambulatório, tivemos conhecimento que 6 doentes nunca compareceram no C.D.P. da área de residência. Dos restantes 20 doentes, 11 (55%)

abandonaram a terapêutica e dos 9 que permaneceram ligados ao C.D.P., 4 (44.4%) efectuaram terapêutica irregularmente (Fig. 7).

A análise estatística dos dados, tendo-se considerado



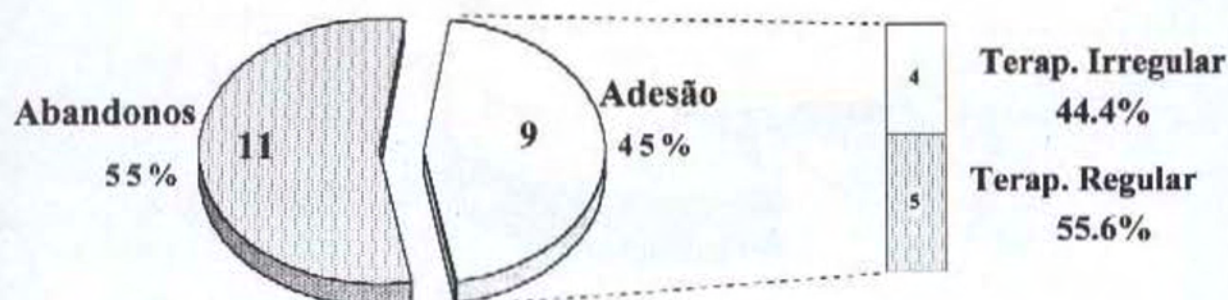


Fig. 7 - Adesão à terapêutica

como variáveis independentes ou factores de risco para a não adesão ao tratamento a existência prévia de tuberculose, serologia positiva para o VIH, utilização E.V. de drogas, sexo masculino, presença de resistências aos antibacilares e factores de ordem social, como o estado de celibato, a inexistência de residência habitual e o viver só, revelou quer através da análise bivariada quer da multivariada que o único factor de risco para o abandono da terapêutica foi a utilização da via endovenosa para a administração de drogas (odds ratio:17.99; I.C. 95%: 1.19-271.41;  $p=0.036$ ) (Quadro V).

drogas mas também o uso excessivo de outras substâncias tóxicas igualmente perniciosas para a saúde.

De salientar também a manifestação elevada de formas extensas da doença que poderão reflectir o precário estado imunitário de grande parte dos doentes, mas também a incúria manifestada na ausência de procura de cuidados médicos ou a má adesão à terapêutica.

A co-infecção com o VIH que surgiu em 69% dos doentes reflecte bem o importante grupo de risco que estes doentes representam e a forte associação das três

QUADRO V  
Factores predictivos de não-adesão à terapêutica

Variável	ODDS RATIO (I.C.95%)	
	Análise bivariada	Análise multivariada
Antecedentes de tuberculose	0.75 (0.57-0.99) $p=0.26$	
VIH positivo	4.8 (0.68-37.3) $p=0.28$	
Via de administração E.V.	38.0 (2.74-527.98) $p=0.005$	17.9 (1.19-271.41) $p=0.036$
Resistências antibacilares	0.33 (0.045-2.48) $p=0.34$	
Sexo masculino	0.63 (0.05-6.80) $p=0.59$	
Celibatário	2.33 (0.28-19.17) $p=0.58$	
Residência não fixa	1.14 (0.09-13.33) $p=0.71$	
Viver só	0.75 (0.57-0.99) $p=0.54$	

## COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

Da análise dos resultados torna-se saliente o predomínio de doentes do sexo masculino, de raça branca e do elevado número de fumadores, com carga tabágica elevada e hábitos alcoólicos marcados o que traduz neste grupo de doentes não apenas o abuso de

entidades. Este facto levanta na verdade grande preocupação, já que a elevada prevalência de tuberculose entre nós, o crescimento da SIDA e, em especial da toxicodependência, fazem com que no nosso país estejam criadas condições verdadeiramente explosivas e de dimensões imprevisíveis relativamente às consequências desta associação.



Os resultados dos testes de sensibilidade aos antibacteriais reflectem os elevados índices de abandono observados, apresentando taxas de resistências verdadeiramente preocupantes. Entre nós existem poucos estudos sobre resistências abrangendo este grupo de doentes. De acordo com os dados da O.M.S. (21) relativos ao nosso país em 1995 mas efectuados na população geral, os resultados de 815 amostras de expectoração de doentes não submetidos a tratamento prévio e de 117 amostras de doentes que tinham efectuado anteriormente terapêutica anti-tuberculosa, revelaram 13.7% de resistências a pelo menos um fármaco no primeiro grupo e 37.6% no segundo, sendo a taxa de multiresistências primárias de 1.7% e de secundárias de 18.8% respectivamente. Considerou-se multiresistência a resistência simultânea a pelo menos a Isoniazida e a Rifampicina. Também um estudo efectuado no nosso Hospital (1) que incidiu em 141 doentes que não tinham sido submetidos a tratamento anterior e 56 que efectuaram previamente terapêutica antibacteriar, revelou respectivamente resistências em 17.7% e 37.5% dos doentes, sendo encontradas 4.3% de multiresistências no primeiro grupo e 23.2% no segundo. Quando se considerou a presença do VIH, de alcoolismo e toxicofilia as resistências foram respectivamente de 28%, 26.5% e 19.5%. Números ainda mais alarmantes foram encontrados no Hospital Curry Cabral (17) onde se observaram valores de multiresistências de 51% em doentes VIH positivos, com uma taxa de mortalidade rondando os 80% e uma sobrevivência média de 3 meses. O nosso estudo, embora não revelando taxas de multiresistências tão elevadas, revela valores globais bastante preocupantes, sendo de salientar em particular o elevado valor de resistências primárias encontrado (42.9%) e que poderá reflectir a elevada contagiosidade da doença entre a comunidade dos toxicodependentes.

A análise estatística efectuada ao revelar apenas como factor associado à não-adesão a utilização endovenosa de drogas, sugere que a toxicodependência é, só por si, o principal factor de não adesão.

O elevadíssimo número de casos de abandono da terapêutica e os valores das resistências encontrados

obrigam-nos a meditar profundamente na forma de lidar com estes doentes. De facto, o enorme risco de transmissão da tuberculose entre eles, para a comunidade e nas Instituições de Saúde, com a acrescido problema da transmissão de bacilos multiresistentes levando frequentemente a formas intratáveis da doença, impõem a necessidade urgente de tomar medidas concretas e eficazes neste grupo de doentes.

A nível de internamento torna-se fundamental e urgente criar condições estruturais que garantam o isolamento e ventilação adequados de modo a prevenir a contagiosidade em particular nos doentes seropositivos mas também nos outros doentes e pessoal de saúde. A colaboração estreita entre equipas pluridisciplinares que englobem os vários técnicos empenhados no tratamento destas situações não esquecendo o apoio psiquiátrico e social parece-nos também essencial.

A nível ambulatorio torna-se necessário detectar precocemente estes doentes e criar medidas que garantam a adesão à terapêutica, procurando incessantemente os doentes não cumpridores, criando incentivos, fornecendo apoio sócio-económico e implementando medidas como a toma controlada dos medicamentos, devendo tanto quanto possível ser o técnico de saúde a deslocar-se até ao doente e não este à Instituição de Saúde, de modo a garantir o seu regular seguimento e o cumprimento da terapêutica.

O combate a este flagelo envolve medidas políticas globais e a articulação e empenho de múltiplas organizações de saúde e sociais. Parece-nos, no entanto, no que respeita às estruturas de saúde empenhadas no combate à tuberculose que devem tomar como prioritário este preocupante grupo de risco, correndo-se o perigo, se não forem tomadas medidas urgentes, de estarmos a caminhar para uma situação de consequências imprevisíveis e provavelmente irreparáveis.

#### AGRADECIMENTOS

Agradecemos a preciosa colaboração de todos os colegas que trabalham nos Centros de Diagnóstico Pneumológico e que nos forneceram a importante informação após a alta dos doentes, sem a qual o objectivo deste trabalho estaria forçosamente comprometido.



## BIBLIOGRAFIA

1. BERTA MENDES, CARLOS GOMES, JESUVINO HENRIQUES, EDUARDA PESTANA, ISABEL MIRAGIA, CANDIDA MATOS, JORGE DIONÍSIO, PAULA ROSA, MÁRIO PÁDUA, JAIME PINA, MARIA JOÃO MARQUES GOMES. Estudo da prevalência da resistência aos antibióticos. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. Vol. II, Nº 6: 375-380; 1996.
2. CENTER OF DISEASES CONTROL. National Action Plan to Control Multi-drug Resistant Tuberculosis. *MMWR*. Vol. 41 (RR-11); 1992.
3. CENTER OF DISEASES CONTROL. Screening for Tuberculosis and Tuberculosis Infection in High-risk Populations. *MMWR*. Vol. 44. (RR-11); 1995.
4. CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. SIDA. A Situação em Portugal em 30 de Setembro de 1997. *DOC*. 105; 1997.
5. CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. SIDA. A Situação na Europa em 30 de Junho de 1997. *DOC*. 106; 1997.
6. CRISTINA SANTOS, FÁTIMA SANTIAGO, MHELENA FORTE, EDUARDA PESTANA, GRAÇA BANHA, M JOÃO MARQUES GOMES. Adesão ao tratamento em doentes com tuberculose após a alta hospitalar. *Arq. S.P.P.R.* 11 (5): 297-302; 1997.
7. CSB LAMBREGTS VAN WEEZENBEEK, J VEEN. Control of drug-resistant tuberculosis. *Tubercle and Lung Diseases*. 76: 455-459; 1995.
8. DA MITCHINSON. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2 (1): 10-15; 1998.
9. DIRECÇÃO-GERAL DE SAÚDE. Tuberculose em Portugal 1995. Estatísticas e aspectos epidemiológicos; 1996.
10. ESTHER SUMARTOJO. When tuberculosis treatment fails. *Am. Rev. Resp. Dis.* Vol. 147: 1311-1320; 1993.
11. KATHLEEN NEVILLE, ASSIA BROMBERG, RUVEN BROMBERG, STANLEY BONK, BRUCE A HANNAI, WILLIAM N ROM. The third epidemic multidrug-resistant tuberculosis. *CHEST*/105: 1145-1148; 1994.
12. MARIA JOÃO MARQUES GOMES. Tuberculose e SIDA em Portugal. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. Vol. III: 299-307; 1997.
13. MARIAN GOBLI, MICHAEL D ISEMAN, LORIE A MADSEN, DINNIS WAITE, LYNNACKERSON, ROBERT MORSBURGH. Treatment of 171 Patients with Pulmonary Tuberculosis Resistant to Isoniazid and Rifampin. *N. Eng. J. Med.* 328: 527-532; 1993.
14. MICHAEL D ISEMAN. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N. Eng. J. Med.* II: 784-790; 1993.
15. MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS OUTBREAK ON AN HIV WARD. Madrid, Spain, 1991-1995. *MMWR*. Vol. 40. Nº 16: 330-336; 1996.
16. NOSOCOMIAL TRANSMISSION OF MULTIDRUG-RESISTANT MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN SPAIN. *Emerging Inf. Diseases*. Vol. 2. nº 2; 1996.
17. PERES H, BICO J. Tuberculose multirresistente - um problema ignorado em Portugal. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. Vol II, Nº 6: 381-385; 1996.
18. SOFIA SAMPER, CARLOS MARTIN, ALFONSO PINEDO, ANTONIO RIVERO, JESUS BLÁSQUEZ, FERNANDO BAQUERO, DICK VAN SOOLINGEN, JAN VAN EMBDEN. Transmission between HIV infected patients of multidrug-resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*. *AIDS*. 11:1237-1242; 1997.
19. THOMAS R FRIEDEN, TIMOTHY STERLING, ARIEL PABLOS-MUNDEZ, JAMES O KILBURN, GEORGE M CAUTHEN, SAMUEL W DOOLEY. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N. Eng. J. Med.* 328: 521-526; 1993.
20. THOMAS R FRIEDEN, LISA FINE, SHRMANYKHIN LAY HAW, PAULA I FUJIWARA, JACK T CRAWFORD, BETH NIVIN, VICTORIA SHARP, DIAL HEWLETT, KAREN BRUDNEY, DAVID ALLAD, BARRY N KREISWIRTH. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis. *JAMA*. 276: 1229-1235; 1996.
21. WHO GLOBAL TUBERCULOSIS PROGRAMME, GENEVA. Anti-tuberculosis drug-resistance. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drugresistance Surveillance. 1994-1997: 202-220; 1997.
22. WHO REPORT. Global Tuberculosis Control; 1997.
23. WILLIAM Z BRADFORD, JEFFREY N MARTIN, ARTHUR L REINGOLD, GISELA F SCHECTER, PHILIP C HOPEWELL, PETER M SMALL. The changing epidemiology of acquired drug-resistant tuberculosis in S. Francisco, U.S.A. *Lancet*. 348: 928-931; 1996.
24. WW YEW, CH CHAU. Drug-resistant tuberculosis in the 1990s. *Eur. Respir. J.* 8: 1184-1192; 1995.